

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

L'articaina inibisce la trasmissione degli impulsi nervosi diminuendo o bloccando i flussi di sodio (Na⁺) e di potassio (K⁺) durante la propagazione del potenziale d'azione del nervo. Il vasocostrittore diminuisce la perfusione vascolare nel sito di iniezione e, di conseguenza, riduce la velocità di assorbimento dell'anestetico nella circolazione.

Septanest e denominazioni associate è un prodotto di combinazione a dose fissa contenente articaina cloridrato 40 mg/ml e adrenalina tartrato. È disponibile in due opzioni di dosaggio: articaina/adrenalina 40/0,005 mg/ml e articaina/adrenalina 40/0,01 mg/ml.

Septanest e denominazioni associate è autorizzato nell'Unione europea (UE) sotto forma di 57 autorizzazioni all'immissione in commercio: 39 autorizzazioni all'immissione in commercio puramente nazionali e una procedura di mutuo riconoscimento (MRP) che coinvolge nove Stati membri (SM). Le autorizzazioni all'immissione in commercio sono state concesse tra il 1988 e il 2017 con un livello irregolare di informazioni registrate.

Il 4 giugno 2018, Septodont, per conto di tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ha presentato all'Agenzia europea per i medicinali un deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, al fine di armonizzare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), l'etichettatura, il foglio illustrativo e il modulo 3 sulla qualità dei prodotti medicinali Septanest e denominazioni associate, esistenti a livello nazionale (vedere allegato I del parere del CHMP).

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Di seguito sono discussi dettagliatamente solo i cambiamenti più sostanziali. Tuttavia, tutti i paragrafi delle informazioni sul prodotto sono stati armonizzati.

Paragrafo 4.1. Indicazioni terapeutiche

Septanest e denominazioni associate è indicato per l'anestesia locale e loco-regionale in procedure odontoiatriche in adulti, adolescenti e bambini al di sopra dei 4 anni di età [o dai 20 kg (44 libbre) di peso corporeo].

Le principali prove a supporto dell'efficacia nella suddetta indicazione derivano da 8 studi clinici condotti su adulti e bambini. I risultati di questi studi indicano che articaina 40 mg/ml con 0,01 mg/ml o con 0,005 mg/ml di adrenalina è efficace come anestetico dentale locale in adulti e bambini al di sopra dei 4 anni di età. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato dati bibliografici da pubblicazioni riguardanti l'efficacia, la sicurezza e la farmacologia di articaina 40 mg/ml in monoterapia o con adrenalina nell'anestesia locale dentale. Peraltro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto riferimento alle linee guida dell'Accademia americana di odontoiatria pediatrica (American Academy of Paediatric Dentistry) sull'uso dell'anestesia locale per pazienti odontoiatrici pediatriche (2015) in cui la soluzione di articaina 40 mg/ml con adrenalina 0,01 mg/ml è elencata tra gli anestetici locali iniettabili che possono essere presi in considerazione per i bambini.

Paragrafo 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto delle raccomandazioni posologiche armonizzate basate sulle dosi studiate nelle sperimentazioni cliniche e supportate da dati farmacodinamici e farmacocinetici. Questa proposta è anche coerente con le linee guida internazionali, europee e nazionali. Le dosi raccomandate in vari RCP nazionali variano a seconda dell'indicazione e del gruppo di popolazione (adulti, bambini e popolazione speciale).

Per le procedure odontoiatriche di routine negli adulti deve essere utilizzata la dose più bassa che determini un'anestesia efficace. Il contenuto di una cartuccia di articaina è in genere sufficiente. Per procedure più estese, possono essere necessarie una o più cartucce. La dose deve essere calcolata in base al peso corporeo del paziente e la dose totale per tutti i siti iniettati non deve superare la dose massima raccomandata di 7,0 mg per kg di peso corporeo con una dose massima assoluta raccomandata di 500 mg.

La dose raccomandata è supportata da dati clinici e bibliografici. Uno studio crossover, in doppio cieco di fase III, che ha confrontato articaina/adrenalina 1:100 000 e 1:200 000, con un totale di 11,9 ml (1,7 ml in ognuna delle 7 cartucce) di ciascuna formulazione somministrata intra-oralmente a ciascun soggetto, ha mostrato che la differenza nella concentrazione di adrenalina non ha prodotto alcuna differenza significativa nei livelli plasmatici di articaina e che non è stata osservata tossicità sui pazienti. Un'eccessiva concentrazione plasmatica di articaina può causare tossicità cardiovascolare, mentre livelli elevati di adrenalina nel sangue possono portare a stimolazione cardiovascolare. I dati ottenuti dopo somministrazione intraorale di articaina 40 mg/ml con adrenalina 0,01 mg/ml alla dose massima raccomandata per articaina hanno mostrato che la dose terapeutica massima di 500 mg non produce segni di intossicazione (problemi cardiovascolari) in pazienti sani.

La dose massima raccomandata di 7 mg/kg di articaina (con una dose massima assoluta di 385 mg di articaina per un bambino sano di 55 kg di peso corporeo) nelle procedure odontoiatriche per la popolazione pediatrica è in linea con le ultime raccomandazioni dell'Accademia americana ed europea di odontoiatria pediatrica. Analogamente, in un riesame di Leith e colleghi¹, gli autori hanno analizzato numerose pubblicazioni sull'impiego di articaina nei bambini, giungendo alla conclusione che 7 mg/kg di articaina costituiscono una dose massima accettabile nella popolazione pediatrica.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di non specificare la dose abituale nei bambini a causa della mancanza di uno studio di selezione della dose nei pazienti pediatrici. Solo la dose massima è stata ampiamente segnalata nella letteratura e nelle linee guida e riconosciuta nella pratica corrente. Il CHMP ha ritenuto che le informazioni sulle dosi abituali siano importanti per prevenire un'interpretazione errata delle raccomandazioni posologiche e l'uso di sole dosi massime. Il CHMP ha osservato che negli studi clinici non è stata determinata la dose media abituale di articaina. Tuttavia, i dati esistenti suggeriscono che dosi comprese tra 2,4 e 3,5 mg/kg siano efficaci per la maggior parte dei pazienti pediatrici. Pertanto, il CHMP è del parere che, in assenza di dati provenienti da sperimentazioni cliniche relativi alle dosi abituali nella popolazione pediatrica, in questo paragrafo deve essere specificato l'intervallo approssimativo di dosi efficaci abituali, nonché la raccomandazione all'uso della dose efficace più bassa. La quantità da iniettare deve essere determinata in funzione del peso del bambino, nonché dell'entità dell'intervento.

Vengono mantenute le raccomandazioni sulle dosi più basse per i pazienti con disturbi renali, disturbi epatici, deficit di colinesterasi plasmatica e i pazienti anziani. Tuttavia, il CHMP ha

¹ Leith, R.; Lynch, K.; O'Connell, A. C. (2012): Articaine use in children. A review. In Eur Arch Paediatr Dent 13 (6), p. 293-296.

approvato la dichiarazione sul rischio di possibile accumulo del prodotto con conseguente tossicità in queste popolazioni.

Negli RCP locali, è stata impiegata una terminologia differente per quanto riguarda il modo di somministrazione, la tecnica di aspirazione, la velocità di iniezione e le precauzioni prima dell'uso. Il CHMP non ha approvato l'omissione della formulazione relativa alla necessità di evitare la somministrazione in tessuti infiammati o infetti, in quanto l'iniezione di anestetici locali in tali tessuti può determinare una riduzione dell'efficacia degli anestetici. La velocità di 1 ml/min è considerata ottimale in quanto non danneggia i tessuti durante o dopo l'anestesia e non provoca reazioni gravi in caso di iniezione intravascolare accidentale.

Altri paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto

I dati a supporto delle controindicazioni incluse nel paragrafo 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono stati discussi dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le motivazioni fornite per mantenerli nell'RCP sono state concordate dal CHMP per i pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'articaina, all'adrenalina o a uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto finito e i pazienti con epilessia non adeguatamente controllati dal trattamento.

Il paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (Avvertenze) è stato sintetizzato al fine di includere le seguenti categorie: pazienti con disturbi cardiovascolari, pazienti epilettici, pazienti con deficit di colinesterasi plasmatica, pazienti con malattia renale, pazienti con grave malattia epatica, pazienti con miastenia grave trattati con inibitori dell'acetilcolinesterasi, pazienti con porfiria, pazienti sottoposti a trattamento concomitante con anestetici inalatori alogenati, pazienti sottoposti a trattamento con antiplatefici/anticoagulanti e pazienti anziani. Le più importanti preoccupazioni in materia di sicurezza riguardano i rischi legati al sistema nervoso centrale e a quello cardiovascolare. Nel paragrafo "Precauzioni d'impiego", sono incluse le precauzioni per il rischio associato a iniezione intravascolare accidentale e il rischio associato a iniezione intraneurale.

Le interazioni con altri medicinali (paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto) sono state riassunte in interazioni additive con altri anestetici locali, sedativi, anestetici volatili alogenati, agenti bloccanti adrenergici postgangliari, bloccanti beta-adrenergici non selettivi, antidepressivi triciclici, inibitori delle catecol-O-metil transferasi, farmaci che causano aritmie, farmaci ossitocici di tipo ergotico, vasopressori simpaticomimetici e fenotiazine.

Il CHMP ha concordato una formulazione comune, relativamente a fertilità, gravidanza e allattamento (paragrafo 4.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto), con dati supportati da studi preclinici, rifiutando informazioni dettagliate relative agli studi preclinici che non hanno fornito informazioni utili per gli operatori sanitari. Non sono disponibili dati clinici umani su fertilità e donne in allattamento.

Una versione armonizzata del paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto riguardante gli eventi avversi è stata concordata dal CHMP dopo aver valutato i dati provenienti dalla banca dati di farmacovigilanza globale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i dati della letteratura.

Al paragrafo 4.9 del riassunto delle caratteristiche del prodotto riguardante il sovradosaggio, sono descritti due tipi diversi: sovradosaggio assoluto e relativo. Sono state concordate una descrizione armonizzata dei sintomi e la gestione del sovradosaggio. Su richiesta del CHMP, sono state incluse informazioni sul tempo di insorgenza e la descrizione dell'insorgenza lenta o ritardata del sovradosaggio.

I paragrafi 2 (Composizione qualitativa e quantitativa), 3 (Forma farmaceutica), 4.7 (Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari), 5.1 (Proprietà farmacodinamiche), 5.2 (Proprietà farmacocinetiche), 6.1 (Elenco degli eccipienti), 6.2 (Incompatibilità), 6.3 (Periodo di validità), 6.4 (Precauzioni particolari per la conservazione), 6.5 (Natura e contenuto del contenitore) e 6.6 (Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione) del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono stati aggiornati in accordo con la rispettiva documentazione armonizzata sulla qualità fornita nel modulo 3 e in linea con il formato QRD più aggiornato.

Etichettatura e foglio illustrativo

L'etichettatura è stata uniformata alle modifiche introdotte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, con alcuni paragrafi da completare a livello nazionale. Il foglio illustrativo è stato aggiornato in accordo con le modifiche apportate al riassunto delle caratteristiche del prodotto. Inoltre, sono state introdotte alcune modifiche redazionali al fine di migliorare la leggibilità.

Modulo 3 - Qualità

Il prodotto finito è presentato come soluzione iniettabile contenente articaína cloridrato 40 mg/ml e adrenalina tartrato in due opzioni di dosaggio: articaína/adrenalina 40/0,005 mg/ml e articaína/adrenalina 40/0,01 mg/ml.

Altri componenti includono metabisolfito di sodio, cloruro di sodio, edetato disodico, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili. I paragrafi aggiornati del modulo 3 comprendono: Principio attivo, Controllo del principio attivo, Specifica, Prodotto finito, Descrizione e composizione del medicinale finito, Produzione, Descrizione del processo di fabbricazione e dei processi di controllo, Convalida e/o valutazione del processo di produzione, Controllo degli eccipienti, Controllo del medicinale finito, Specifiche, Procedure analitiche, Sistemi di chiusura del contenitore e stabilità. L'armonizzazione degli aspetti legati alla qualità del prodotto è considerata accettabile e adeguatamente giustificata.

Motivi del parere del CHMP

La base per questa procedura di deferimento è stata l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo, nonché l'armonizzazione del modulo 3 su richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In conclusione, sulla base della valutazione delle proposte e delle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in seguito alle discussioni del comitato, il CHMP ha adottato una formulazione armonizzata delle informazioni sul prodotto e della documentazione sulla qualità per Septanest e denominazioni associate.

Considerando quanto segue:

- il comitato ha preso in considerazione il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE per l'armonizzazione delle informazioni sul prodotto come richiesto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- il comitato ha preso in considerazione le divergenze nelle informazioni sul prodotto identificate nella notifica per Septanest e denominazioni associate, per quanto riguarda indicazioni, posologia, controindicazioni, avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, nonché i restanti paragrafi delle informazioni sul prodotto;

- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno della proposta di armonizzazione delle informazioni sul prodotto;
- inoltre, il comitato ha esaminato la totalità della documentazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno della proposta di documentazione armonizzata sulla qualità (modulo 3);
- il comitato ha ritenuto accettabili le informazioni sul prodotto e la documentazione sulla qualità (modulo 3) armonizzate per Septanest e denominazioni associate;

il CHMP ha raccomandato la variazione ai termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali vengono riportate nell'allegato III le informazioni sul prodotto per Septanest e denominazioni associate (vedere allegato I).

Di conseguenza, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Septanest e denominazioni associate rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.